

51

Int. Cl. 2:

A 61 K 31/28

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 27 15 492 A 1

11

# Offenlegungsschrift 27 15 492

21

Aktenzeichen:

P 27 15 492.3

22

Anmeldetag:

6. 4. 77

43

Offenlegungstag:

20. 10. 77

20

Unionspriorität:

12 13 31

6. 4. 76 Großbritannien 13888-76

54

Bezeichnung:

Gemisch aus Platin enthaltenden Stoffen, Anwendung des Gemisches für die Behandlung bösartiger Geschwulste sowie Verfahren zur Herstellung des Gemisches

71

Anmelder:

Rustenburg Platinum Mines Ltd., Johannesburg, Transvaal (Südafrika)

24

Vertreter:

Walter, H., Pat.-Anw., 8000 München

72

Erfinder:

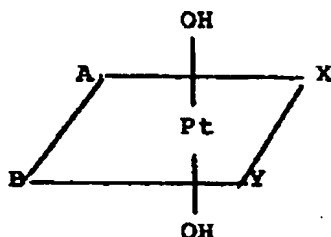
Tobe, Martin Leslie, Northwood, Middlesex;  
Khokhar, Abdul Rauf, London; Braddock, Peter David Michael, Wigan,  
Lancashire (Großbritannien)

DT 27 15 492 A 1

2715492

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Stoffgemisch, das eine harmonische Platin-Verbindung nach der allgemeinen Strukturformel:



beinhaltet, dadurch gekennzeichnet, daß X und Y gleiche oder verschiedene halogenoide Gruppen, wie Chloride sowie Halide bzw. Pseudohalide (Cyanat, Schwefelcyanat, Azide sowie vergleichbare Gruppen) sind, daß auch A und B aus der Gruppe gewählt sind, die Ammoniak,  $\text{NH}_3$  sowie die geradkettigen aliphatischen Amino-Gruppen beinhaltet, und daß diese mit dem Pt durch ihre N-Atome verknüpft sind.

2. Stoffgemisch nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X sowie Y aus der die Halide und/oder die Pseudohalide enthaltenden Gruppe gewählt sind.

R 70 P 102  
6.4.77

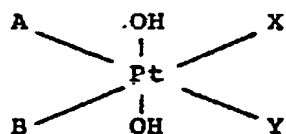
- 15 -

709842/0911

ORIGINAL INSPECTED

2715492

3. Stoffgemisch nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Halide Chloride, Bromide, Jodide und Fluoride und daß die Pseudohalide Cyanide, Cyanate, Schwefelcyanate sowie Azide beinhalten.
4. Stoffgemisch für die Behandlung von Krebs und bösartigen Geschwulsten nach der allgemeinen Formel



worin X und Y halogenoide Gruppen (gleiche oder auch verschiedene) sowie A und B (gleiche oder verschiedene) aus der Ammoniak,  $\text{NH}_3$ , sowie geradkettige aliphatische Amino-Gruppen enthaltenden Gruppen gewählt sind, welchen C-substituierte verzweigt-kettige aliphatische Amino-Gruppen zugeordnet sind, die mit dem Pt durch ihre N-Atome verknüpft sind, dadurch gekennzeichnet, daß der Aufbau der allgemeinen Formel



folgt, worin n zwischen 3 bis 9 variiert ist, daß hierin R die gleichen oder unterschiedlichen Gruppen

R 70 P 102  
6.4.77

- 16 -

709842/0911

sind und daß diese vorzugsweise alle Wasserstoff-Gruppen sind, daß sie aber auch aus der Gruppe gewählt sein können, die Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Alkaryl, Aralkyl, Halogene, Pseudohalogene, Hydroxy, Karbonyl, Formyl, Nitro, Amiod, Amino, Sulfonsäure, Sulfonsäuresalz, Phenol, Karbolsäuresalz sowie die substituierten Alkyl-, Aryl-, Alkaryl- und Aralkylgruppen umfaßt.

5. Stoffgemisch nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß X und Y aus der Gruppe der Halide bzw. der Pseudohalide gewählt sind.
6. Stoffgemisch nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Halide aus den Chloriden, Bromiden, Iodiden bzw. Fluoriden und die Pseudohalide aus den Cyaniden, Cyanaten, Schwefelcyanaten bzw. Aziden gewählt sind.
7. Stoffgemisch nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß Platin in der Form von  $Pt^{4+}$  anwesend ist.
8. Stoffgemisch nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die R-Gruppen die niederen Alkyl-Gruppen und/oder eine Solubilisations-Gruppe beinhalten.

9. Stoffgemisch nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß A und B 1-Aminohexan, 1-Aminoheptan bzw. 1-Aminooktan sind.
10. Verfahren zur Behandlung von ADJ/PC 6 bzw. Walker, Tumoren bzw. der P. 388 (ascitischen) lymphotischen Leukämie, gekennzeichnet durch die Anwendung eines harmonischen Platin-Stoffgemisches nach einem der Ansprüche 1 bis 9.
11. Verfahren zum Herstellen eines Stoffes nach einem der Ansprüche 1 bis 10, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:
- a) Einschlänmen von 20 Gramm cis-  $\left[ \text{Pt Cl}_2 (\text{normal-} \text{-C}_n\text{H}_{2n+1} \text{NH}_2)_2 \right]$  in 50 ml heißes Wasser,
  - b) Zugabe von 100 ml wässrigem Wasserstoff-Peroxyd (30%),
  - c) Abkühlen auf Raumtemperatur und anschließend auf 0° C 8 Stunden lang herunterkühlen,
  - d) Waschen des Zwischenerzeugnisses in einem Minimum von Wasser und Weingeist,
  - e) Auflösen des Zwischenerzeugnisses in 15 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) sowie 280 ml Wasser und
  - f) Rekristallisieren lassen, unter Vakuum bei 50° C 8 Stunden lang trocknen.

12. Verfahren zum Herstellen von  $\text{cis-PtCl}_2 (\text{n-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2)$ ,

gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:

- a) Auflösen von 50 Gramm  $\text{K}_2 [\text{PtCl}_4]$  in 500 ml Wasser,  
Umrühren mit aktiver Kohle und Filtern (Porosität 4),
- b) dem Filtrat 79 Gramm in 200 ml gelöstes Kalium-  
jodid zufügen und 5 min. lang rühren,
- c) 21,5 ml n-Propylamin zugeben, die Mischung bei  
Raumtemperatur 2 Stunden lang rühren,
- d) das erhaltene  $[\text{Pt I}_2 (\text{n-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2)_2]$  in Wasser,  
sowie Weingeist waschen, unter Vakuum trocknen,
- e) das Zwischenprodukt in 200 ml Wasser bei  $40^\circ \text{C}$   
einschlänmen, Silbernitrat (38 Gramm, 100 ml)  
zugabe sowie 2 Stunden lang rühren,
- f) Ag I-Niederschlag ausfiltern, in Wasser waschen,  
das Filtrat auf Silberüberschuß durch Zugabe von  
einem Kristall NaCl prüfen,
- g) der silberfreien Lösung 50 ml konzentrierte Salz-  
säure beimischen und zwei Stunden lang bei  $40^\circ \text{C}$   
rühren,
- f) die Schlempe des Rohprodukts 8 Stunden lang ab-  
kühlen, filtern sowie den Rückstand mit Wasser,  
Weingeist waschen und unter Vakuum trocknen.  
Das Rohprodukt aus NN Dimethylformamid (500 ml)  
unter Zugabe von 0,1 N Salzsäure rekristallisieren  
lassen.

13. Verfahren zum Herstellen von  $\text{cis-PtCl}_4 (\text{nC}_3\text{H}_7\text{NH}_2)_2$ ,

gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:

- a) 10 Gramm cis- $\text{PtCl}_2 (\text{n-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2)_2$  in 70 ml Wasser einschlänmen und auf  $70^\circ \text{C}$  erhitzen.
- b) Chlorgas 1 Stunde lang blasenförmig durch die Suspension leiten, bis die Farbe von fahl auf dunkelgelb sich verändert hat.
- c) Nach Abstellen der Chlorzufuhr überschüssiges Chlorgas durch 5 Minuten Kochen beseitigen.
- d) 8 Stunden lang auf  $0^\circ \text{C}$  abkühlen und
- e) Produkt abfiltrern, in Wasser und Weingeist waschen sowie unter Vakuum trocknen.

14. Verfahren zum Herstellen von  $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2 (\text{n-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2)_2$ ,

gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:

- a) 13 Gramm cis- $\text{PtCl}_2 (\text{n-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2)_2$  in 25 ml Wasser einschlänmen, 0,5 Stunden mit 50 ml Wasserstoffperoxyd (37%) kochen, bis die Schlempe von fahl in dunkelgelb sich verändert hat,
- b) 8 Stunden lang auf  $0^\circ \text{C}$  abkühlen,
- c) Filtern, mit Wasser und Weingeist waschen sowie unter Vakuum trocknen.

15. Verfahren zum Herstellen des n-Oktylamin-Pt II-

Komplexes, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:

- a) Auflösen von 25 Gramm  $K_2 [PtCl_4]$  in 250 ml Wasser
- b) Filtern durch ein Kohlefilter mit Porosität 4,
- c) dem Filtrat 22,5 ml n-Oktylamin zugeben sowie 2 Stunden lang rühren,
- d) den weißen Niederschlag ausfiltern, in Wasser, Weingeist und Äther waschen, sodann unter Vakuum trocknen.

R 70 P 102  
6.4.77

709842/0911



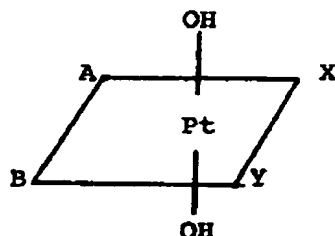
2715492

Anmelder: RUSTENBURG PLATINUM MINES LIMITED,  
Consolidated Building, Corner of Fox and  
Harrison Streets, Johannesburg, Südafrika

Gemisch aus Platin enthaltenden Stoffen, Anwendung des  
Gemisches für die Behandlung bösartiger Geschwulste  
sowie Verfahren zur Herstellung des Gemisches

Die Erfindung bezieht sich auf ein Gemisch aus Platin  
enthaltenden Stoffen, insbesondere auf solche Gemische,  
die für die chemotherapeutische Behandlung von Krebs  
bzw. bösartigen Geschwulsten geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung ist allgemein ein Gemisch von  
Stoffen, die eine harmonische Platin-Verbindung nach  
folgender Strukturformel haben:



hierin bedeuten X und Y halogenoide Gruppen, die gleich  
oder unterschiedlich sein können. Vorzugsweise handelt  
es sich bei beiden Gruppen um Chloride; aber es sind  
auch andere Halogenide oder Pseudohalide wie Cyanat,

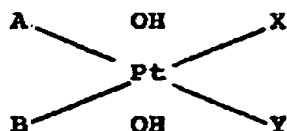
6.4.77

- 2 -

709842/0911

Schwefelcyanat und andere  $N_3$  enthaltende Verbindungen (Azide) denkbar. A und B sind gleiche oder unterschiedliche verzweigte Kettenglieder aus den aliphatischen Amino-Gruppen, welche mit dem Platin durch ihre N-Atome verknüpft sind.

Mehr gezielt ist Gegenstand der Erfindung ein für die Behandlung von Krebs und von bösartigen Geschwulstbildungen geeignetes Gemisch, das eine harmonische Platin-Verbindung nach folgender Strukturformel aufweist:



Hierin bedeuten X und Y halogenoide Gruppen, die gleich oder unterschiedlich sein können. Vorzugsweise handelt es sich bei beiden Gruppen um Chloride; aber es sind auch andere Halogenide oder Pseudohalide wie Cyanid, Cyanat, Schwefelcyanat und andere  $N_3$  enthaltende Gruppen (Azide) möglich. A und B sind gleiche oder unterschiedliche verzweigte Kettenglieder aus den ammoniakalischen bzw. aliphatischen Amino-Gruppen oder C-substituierte verzweigte Kettenglieder aus den aliphatischen Amino-Gruppen. Diese

sind mit dem Pt durch ihre N-Atome verknüpft und genügen der allgemeinen Formel



Hierin bewegt sich n zwischen 3 und 9. Alle Glieder der R-Gruppe sind entweder gleich oder auch unterschiedlich, vorzugsweise aber Wasserstoff (hydrogen). Die Glieder können auch aus der Gruppe gewählt werden, die Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Alkaryl, Aralkyl, Halogen, Pseudohalogen, Hydroxy, Carbonyl, Formyl, Nitro, Amido, Amino, Sulfonsäure, Sulfonsäure-Salz, Karbolsäure, Karbolsäure-Salz sowie substituierte Alkyl-Reste, ferner Aryl, Alkaryl und Aralkyl-Gruppen umfaßt.

Das Platin ist vorzugsweise als  $Pt^{4+}$  präsent und bildet dadurch eine neutrale Komplexverbindung mit zwei Hydroxyl- und zwei Halogenid-Ionen (Ligands).

Obwohl als R-Gruppen andere als Wasserstoff üblicherweise nicht vorgezogen werden, können solche wie niedere Alkyle (z.B. Methyl oder Äthyl) oder eine aus der Solubilisier-Gruppe wie aus der Sulfonsäure-Salz-Gruppe in Betracht kommen. Solubilisier-Gruppen als Substituenten wie Karbol-

R 70 P 102  
6.4.77

709842/0911

säure, Sulfonsäure, Karbolsäure-Salz, Sulfonsäuresalz, z.B. Soda, Potasche oder Lithium-Salz kommen dann in Betracht, wenn die klinischen Bedingungen eine hohe Löslichkeit erfordern.

In dieser Beschreibung und den Patentansprüchen sind unter dem Ausdruck "Halogenoid" immer Halide (Chlorid, Bromid, Jodid oder Fluorid) oder Pseudohalide (Cyanid, Cyanat, Schwefelcyanat oder Azide =  $N_3$  enthaltende Verbindungen) zu verstehen.

Für die Gruppen A und B sind geeignete Verbindungen aus den geradkettigen Amino-Verbindungen z.B. 1-Aminohexan, 1-Aminoheptan bzw. 1-Aminooktan anwendbar.

Nachstehend die Ergebnisse, die bei Anwendung des Trans-dihydroxo-Komplexes von Pt (IV) erhalten wurden, worin X und Y nach obiger Formel jeweils Chlorid sowie A und B die gleichen Moleküle (Ammoniak) sind:

R 70 P 102  
6.4.77

709842/0911

Tumor: ADJ/PC6  
 Lösungsmittel: Erdnußöl /intraperitoneal  
 Subjekt: Balb-c weiße Mäuse

Dosis: mgm/kgm	% Inhibition	wirksame Dosis Ed 90	Dosis Lethal-Dosis LD 50	TI
12	95.4	<12	135	>11.2
60	97.1			
300	3D/3 +)			
1500	3D/3 +)			

+ ) Drei Todesfälle bei drei Tieren.

Der therapeutische Index (TI) ist demnach größer als 11.25.

Ein bevorzugtes Herstellungsverfahren zum Herstellen von Trans-Dihydroxo-Cis-Chloro-Diamin- (oder Diamine, wobei  $A=B=NH_3$ )-Pt(IV)-Komplexen aus dem entsprechenden Pt(II)- Komplex ist folgendes:

20g cis- Pt Cl<sub>2</sub> (normal - C<sub>n</sub> H<sub>2n+1</sub> NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> werden in 50 ml heißes Wasser eingeschlänmt, sodann 100 ml wäßriges Wasserstoffperoxyd (30% W/V)<sup>+)</sup> hinzugefügt. Die Suspension wird 30 min. lang gekocht, auf Raum-

+ ) W/V = Gewicht/Volumen

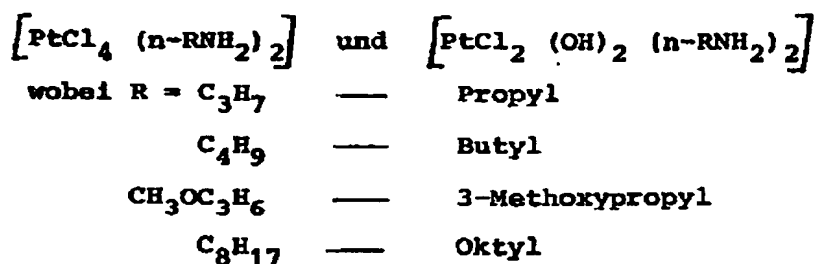
R 70 P 102  
 6.4.77

- 6 -

709842/0911

temperatur abgekühlt und vor dem Filtern eine Nacht lang gekühlt (chilled). Das Rohprodukt wird in einem Minimum von Wasser und Weingeist gewaschen und danach an der Luft getrocknet. Dieses Rohprodukt (Ergebnis 69 Gewichts %) wird aus  $H_2O_2$  (15 ml 30% W/V) in 280 ml Wasser rekristallisiert und unter Vakuum bei  $50^\circ C$  eine Nacht lang getrocknet. Ergebnis 35%.

#### Herstellen von n-Alkylamin-Platin-IV-Komplexen



Herstellen von cis- $PtCl_2(n-C_3H_7NH_2)_2$ , dem Ausgangsstoff zum Bereiten der Test-Präparate.

50 g  $K_2 [PtCl_4]$  wurden in 500 ml Wasser zur Lösung gebracht, mit aktiver Kohle umgerührt und über ein Filter mit Porositätsgrad 4 gefiltert. Sodann wurden 79 g Kaliumjodid in 200 ml Wasser zu dem Filtrat hinzugegeben, 5 min. lang gerührt und danach 21,5 ml n-Propylamin hinzugefügt. Die Mischung wurde bei

R 70 P 102  
6.4.77

- 7 -

709842/0911

- 1 -  
14

2715492

Raumtemperatur zwei Stunden lang gerührt, gefiltert und das  $\left[ \text{PtI}_2 (\text{n-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2)_2 \right]$  in Wasser und in Äthanol gewaschen und schließlich unter Vakuum getrocknet.

Ergebnis 63,9 g oder 94 %.

Dieser Stoff wurde bei 40° C in 200 ml Wasser eingeschlämmt und dann 38 g bzw. 100 ml einer wässrigen Lösung von Silbernitrat zugegeben sowie zwei Stunden lang gerührt. Ausgefälltes Ag I wurde ausgefiltert, sodann in Wasser gewaschen und das Filtrat durch Zufügen von einem Kristal (NaCl (Kochsalz) auf überschüssiges Silber geprüft. Der silberfreien Lösung wurden 50 ml konzentrierte Salzsäure zugefügt und zwei Stunden lang bei 40° C gerührt. Das Rohprodukt in Form einer Schlempe wurde eine Nacht lang abgekühlt, gefiltert, der Rückstand in Wasser und Weingeist gewaschen und schließlich unter Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus NN Dimethylformamid (500 ml) unter Zugabe von 1 Liter 0,1 N Salzsäure rekristallisiert.

Ergebnis: 36,7 g; 80%

IR  $\checkmark$  Pt-Cl 320  $\text{cm}^{-1}$  (Infrarotspektrum).

R 70 P 102  
6.4.77

- 8 -

709842/0911

Herstellen von cis-PtCl<sub>2</sub> (nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>:

10 g cis-PtCl<sub>2</sub> (nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> wurden in 70 ml Wasser eingeschlämmt und auf 70° C erwärmt. Durch die Suspension wurde eine Stunde lang Chlorgas blasenförmig durchgeleitet; dabei wechselte die Farbe von fahl zu dunkelgelb. Nach Abstellen der Chlorgaszufuhr wurde die Schlempe 5 min. lang gekocht, um überschüssiges Chlorgas zu entfernen; es folgte ein Tiefabkühlen bei 0° C eine Nacht lang. Das Erhaltene wurde gefiltert, in Wasser und Weingeist gewaschen sowie unter Vakuum getrocknet.

Ergebnis: 9,9 g; 83,5%

IR  $\checkmark$  Pt-Cl 340 cm<sup>-1</sup>

Herstellen von PtCl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>:

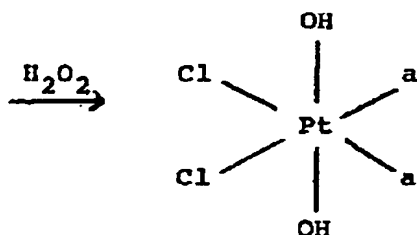
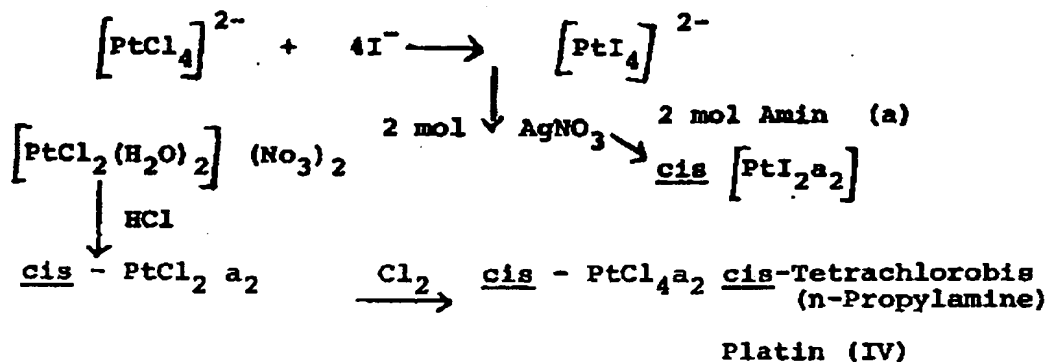
13 g cis - PtCl<sub>2</sub> (nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> in 25 ml Wasser einschlämmen und 1/2 Stunde unter Zugabe von 50 mg Wasserstoffperoxyd (37%) kochen, bis die Schlempe von fahl zu dunkelgelb sich verändert hat: Eine Nacht lang auf 0° C abkühlen, danach filtern, mit Wasser und Weingeist waschen sowie unter Vakuum trocknen:

Ergebnis: 11,6 g; 79%

IR  $\checkmark$  Pt-Cl 333 cm<sup>-1</sup>.



Reaktions-Verlauf



cis -Dichlor-trans-Dihydroxobis (n-Propylamin)  
Platin (IV)

Elementen-Analyse

	Pt	C	H	N	O	Cl
$\text{PtCl}_2(\text{n-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2)_2$	50.79	18.75	4.69	7.29	-	18.48
erhalten	--	18.85	4.74	7.32	-	18.42
$\text{PtCl}_4(\text{n-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2)_2$	42.87	15.82	3.96	6.15	-	31.20
erhalten	--	15.90	4.04	6.07	-	30.77
$\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{n-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2)_2$						
	46.66	17.22	4.78	6.70	7.65	16.98
erhalten	---	7.23	4.82	6.60	7.69	16.75

Die gleichen Verfahren wurden auf die n-Butyl- und die  
3-Methoxypropyl-Komplexe angewandt:

d.h. cis -  $[\text{PtCl}_2(\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2)_2]$

Roh-Ergebnis	$[\text{PtI}_2(\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2)_2]$	=	98%
"	$[\text{PtCl}_2(\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2)_2]$	=	85%
Rein	$[\text{PtCl}_2(\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2)_2]$	=	62%
"	$[\text{PtCl}_4(\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2)_2]$	=	85%
"	$[\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2)_2]$	=	80%

Elementen-Analyse

	Pt	C	H	N	O	Cl
$[\text{PtCl}_2(\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2)_2]$	47.34	23.30	5.34	6.79	-	17.23
$[\text{PtCl}_4(\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2)_2]$	40.39	19.87	4.55	5.80	-	29.39
$[\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2)_2]$	43.73	21.52	5.38	6.28	7.17	15.92
	-	21.78	5.45	6.34	7.25	15.63

Infrarotspektrum (IR)

Die IR Werte für die nachstehenden Komplexe sind unten  
aufgeführt:

IR	$[\text{PtCl}_2(\text{n-butylNH}_2)_2]$	$\gamma$	Pt-Cl	322 $\text{cm}^{-1}$
	$[\text{PtCl}_4(\text{n-butylNH}_2)_2]$	$\gamma$	Pt-Cl	330, 340, 350 $\text{cm}^{-1}$
	$[\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{n-butylNH}_2)_2]$	$\gamma$	Pt-Cl	335 $\text{cm}^{-1}$

a -  $\text{CH}_3\text{OC}_3\text{H}_6\text{NH}_2$  Komplexe

- 14 -  
18

2715492

Ergebnis

roh $\text{PtI}_2\text{a}_2$	90%
rein $\text{PtCl}_2\text{a}_2$	71%
IR $\gamma$ $\text{PtCl} = 318 \text{ cm}^{-1}$	
$\text{PtCl}_4\text{a}_2 =$	27%
IR $\gamma$ $\text{PtCl} = 330,349 \text{ cm}^{-1}$	
$\text{PtCl}_2(\text{OH})_2\text{a}_2$	30%
IR $\gamma$ $\text{PtCl} = 340 \text{ cm}^{-1}$	

Die IR-Werte zeigen den Oxydations-Status des Platin an. Alle untersuchten Komplexe beruhen auf Pt (IV), für das die typische gespreizte Pt-Cl Frequenz im Bereich von  $330\text{-}350 \text{ cm}^{-1}$  liegt. Andererseits hat das Ausgangsmaterial d.h. cis- $\text{PtCl}_2(\text{n-C}_{\text{n}+1}\text{H}_{2\text{n}+1}\text{NH}_2)_2$ , Pt (II), eine typische gespreizte Pt-Cl Frequenz von etwa  $220 \text{ cm}^{-1}$ .

Elementen-Analyse in %

	Pt	C	H	N	O	Cl
$\text{PtCl}_2\text{a}_2$ (errechnet)	43.93	21.62	4.95	6.30	7.20	15.79
(ermittelt)		21.69	4.96	6.37	7.48	15.75
$\text{PtCl}_4\text{a}_2$ (errechnet)	37.88	18.64	4.27	5.44	6.21	27.57
(ermittelt)		19.10	4.40	5.52	6.24	25.87
$\text{PtCl}_2(\text{OH})_2\text{a}_2$ (errechnet)						
	40.81	20.08	5.02	5.86	13.39	14.85
(ermittelt)		20.01	5.03	5.90	13.42	14.62

R 70 P 102  
6.4.77

- 12 -

709842/0911

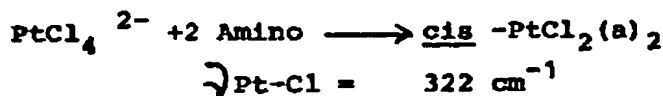
- 14 -  
19

2715492

Der n-Oktylamin-PtII-Komplex wurde auf eine etwas andere Weise bereitet, nämlich:

25 g  $K_2 [PtCl_4]$  wurde in 250 ml Wasser und durch einen Kohlefilter mit einer Porösität 4 gefiltert. Dem Filtrat wurden 22,5 ml n-Oktylamin zugegeben und zwei Stunden lang gerührt. Danach wurde der erhaltene weiße Niederschlag heraus gefiltert, in Wasser, Weingeist sowie Äther gewaschen und schließlich unter Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde wie zuvor aus DMF/O.IN CC1 rekristallisiert.

Ergebnis: 80%



Der  $PtCl_4 a_2$ - Abkömmling wurde wie oben beschrieben, erhalten.

Ergebnis: 76%



Elementen-Analyse	Pt	C	H	N	Cl
$PtCl_4 a_2$	32.78	32.26	6.39	4.71	23.86
		32.27	6.45	4.79	24.01

In nachstehender Tafel sind die bei Anwendung von trans-Dihydroxy-Komplexen erhaltenen Ergebnisse zusammengestellt,

R 70 P 102  
6.4.77

- 13 -

009842/0811

wobei sich ein therapeutischer Effekt von größer als 11,2 ergab. Wie bei den weiter oben mitgeteilten Ergebnissen handelt es sich um ADJ/PC6-Tumore, als Träger wurde Erdnußöl verwendet und das Mittel bei Balb-C weißen Mäusen peritoneal angewandt.

<u>Komplex</u>	<u>Lethal-Dosis Ld<sub>50</sub></u>	<u>Inhibitiv. Dosis ID<sub>90</sub></u>	<u>Therapeutischer Index TI</u>
trans-OH n-Pentyl	665	37.5	17.7
Cl <sub>4</sub> n-Pentyl	26.5	<12	>2.2
trans-OH-Butyl	220	12.5	17.6
Cl <sub>4</sub> n-Butyl	56	<5	>11.2
Cl <sub>4</sub> n-Octyl	270	-	-
(< 20% inhibitiv)			

R 70 P 102  
6.4.77

- 18 -

709842/0911